

22、W2189-02

COMPOSITION FOR TABLET AND TABLETING**Publication number:** JP11035487**Publication date:** 1999-02-09**Inventor:** OBAYASHI YOSHIYUKI; KIZU NORIO; OGASAWARA SHIGEO**Applicant:** LION CORP**Classification:****- international:** A61J3/10; A61K9/20; A61K47/02; A61J3/10;
A61K9/20; A61K47/02; (IPC1-7): A61K47/02; A61J3/10;
A61K9/20**- european:****Application number:** JP19970212610 19970723**Priority number(s):** JP19970212610 19970723**Report a data error here****Abstract of JP11035487**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a composition for a tablet such as a sustained release tablet, capable of preventing sticking of an oily and fatty base to a punch caused at the time of tableting and capable of tableting with a small amount of an excipient by formulating the oily and fatty base containing a physiologically active ingredient therein with silicon dioxides. **SOLUTION:** This composition for tableting is obtained by formulating an oily and fatty base (e.g. stearic acid monoglyceride) containing a physiologically active ingredient (e.g. acetaminophen) therein with silicon dioxide and a crystalline cellulose, then carrying out the spray solidifying granulation of the resultant formulation and the grading of the formed granules, providing the granules having 100 μ m average grain diameter, subsequently adding hydrous silicon dioxide and a crystalline cellulose to the resultant granules and mixing the prepared mixture with a V-shaped mixer. The resultant composition is capable of preventing the oily and fatty base from sticking to a punch occurring at the time of tableting and useful for tableting of the formulation into a sustained release tablet, etc., without requiring the use of a large amount of an excipient.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-35487

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月9日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 47/02		A 6 1 K 47/02	B
A 6 1 J 3/10		A 6 1 J 3/10	A
A 6 1 K 9/20		A 6 1 K 9/20	A
審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 6 頁)			
(21) 出願番号	特願平9-212610	(71) 出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22) 出願日	平成9年(1997) 7月23日	(72) 発明者	尾林 美行 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	木津 典生 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	小笠原 榮男 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 小島 隆司 (外1名)

(54) 【発明の名称】 錠剤用組成物及び打錠方法

(57) 【要約】

【解決手段】 油脂性基剤に二酸化ケイ素類を配合してなることを特徴とする錠剤用組成物。

【効果】 本発明によれば、油脂性基剤を配合したものを錠剤化する場合において、杵付着を防止するために賦形剤を多量に使用する必要がないので、製剤が必要以上に大型化することなく打錠機の杵に油脂性基剤が付着することが可及的に防止され、長時間に亘って連続的に安定して打錠を行うことができるものであり、特に上記油脂性基剤に生理活性成分を内包させて徐放性錠剤などを製錠する場合、より有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 油脂性基剤に二酸化ケイ素類を配合してなることを特徴とする錠剤用組成物。

【請求項 2】 上記油脂性基剤が生理活性成分を内包したものである請求項 1 記載の錠剤用組成物。

【請求項 3】 油脂性基剤を含む錠剤を製造するに際し、上記油脂性基剤を二酸化ケイ素類の存在下に打錠することを特徴とする打錠方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、油脂性基剤を含有する錠剤用組成物及び打錠方法に関し、更に詳述すると、打錠時に発生する油脂性基剤の杵付着を防止した錠剤用組成物及び打錠方法に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来、生理活性成分を徐放化して錠剤とする場合、この生理活性成分を油脂性基剤を用いて、例えば上記生理活性成分を溶解した油脂性基剤中に分散して整粒をすることによって上記生理活性成分が油脂性基剤中に埋め込まれた顆粒を得、これに結合剤、崩壊剤、崩壊助剤、賦形剤、滑沢剤等を加えて圧縮成形することによって製造されている。この場合、汎用されている打錠機においては回転盤上の臼に錠剤原料が撹拌型の供給機により機械的に供給され、上杵と下杵との間で圧縮成形されるが、この際、油脂性基剤の融点が低い場合においてはこれが杵の先端部に付着し、打錠障害の一つである杵付着（スティッキング）の原因となることが知られている。このような杵付着が生じた錠剤は、外観が好ましくないばかりか、コーティングを行う場合にあっては被覆膜の均一性を損なう等、製品としても重大な欠点につながる事となる。

【0003】そこで、このようなスティッキング対策として、例えば、滑沢剤を増量して杵先と錠剤用組成物との滑りを良くする方法、賦形剤を増量して錠剤用組成物中の油脂性基剤の付着の確率を低減する方法、結合剤を増量して杵先と錠剤用組成物との結合力よりも強固な結合力を錠剤用組成物に与える方法等が採用されている。

【0004】しかしながら、滑沢剤の増量においては、錠剤用組成物の結合力の低下による製錠不良や、本来疎水性である滑沢剤が増量されることにより、崩壊時間が遅延し、生理活性成分の吸収が遅れる等の問題があり、また、賦形剤の増量においては、製剤の大きさを必要以上に大きくすることにつながり、使用者の服用性を悪化させてしまう不具合があり、結合剤の増量による方法においては、生理活性成分の製剤からの溶出を著しく遅延させることから生体内利用能を低下させる問題があるため、これらの対策によらないスティッキングの抜本的な解決が望まれている。

【0005】本発明は、上記事情を改善したもので、油脂性基剤を配合した錠剤を製造する場合において、ステ

ィッキングを可及的に防止して打錠することができ、特に上記油脂性基剤に生理活性成分を内包させた徐放性錠剤に好適な錠剤用組成物及び打錠方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者らは、上記目的を達成するため、鋭意検討を行った結果、油脂性基剤に二酸化ケイ素類を配合して打錠した場合、長時間連続的に打錠を続けても杵先端に錠剤用組成物が付着するスティッキングが防止され、安定した打錠が継続することを見出し、特に油脂性基剤に生理活性成分を内包させた徐放性の錠剤を好適に製錠できることを知見し、本発明をなすに至った。

【0007】従って、本発明は、油脂性基剤に二酸化ケイ素類を配合してなることを特徴とする錠剤用組成物、及び油脂性基剤を含む錠剤を製造するに際し、上記油脂性基剤を二酸化ケイ素類の存在下に打錠することを特徴とする打錠方法を提供する。ここで、上記錠剤用組成物において上記油脂性基剤が生理活性成分を内包したものであればより好適である。

【0008】以下、本発明につき更に詳しく説明すると、本発明の錠剤用組成物は、上述したように油脂性基剤と二酸化ケイ素類とを含有してなるものである。ここで、本発明の油脂性基剤としては、錠剤に配合し得るものであれば、その種類が特に制限されるものではないが、本発明の場合、融点が好ましくは90℃以下、より好ましくは40～90℃、更に好ましくは60～85℃の比較的低い融点を有する油脂性基剤を使用すると効果的であり、このような油脂性基剤として、具体的には、例えば炭素数が8～22の飽和又は不飽和の高級脂肪酸のグリセリンエステル類又はショ糖エステル類等が好適であり、より具体的には、ステアリン酸モノグリセリド（70.7～72.5℃、融点、以下同様）、ステアリン酸トリグリセリド（45.9～66.5℃）、ステアリン酸ショ糖エステル（42.7～64.6℃）、流動パラフィン（59.9～98.2℃）等のパラフィン類、カルナウバロウ（83.2℃）、硬化ヒマシ油（86.3℃）等の硬化油類、ステアリン酸（66.8℃）、ステアリルアルコール（56.1℃）、マクロゴール6000（64.3℃）等を挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができるが、特に、常温で液体状の油脂性基剤は、常温で固体状の油脂性基剤と組み合わせると好適であり、特に2種以上の油脂性基剤を混合して使用する場合、混合基剤の融点が60～85℃となるように適宜選定して使用することが望ましい。

【0009】本発明の組成物において、上記油脂性基剤の配合量は、特に制限されるものではなく、適宜調整することができるが、通常は、錠剤用組成物全体に対して10～40重量%、好ましくは20～40重量%、更に

好ましくは30～40重量%である。

【0010】なお、本発明の油脂性基剤の配合目的、配合態様は特に制限されるものではないが、上述したように油脂性基剤が生理活性成分を内包して生理活性成分の徐放化を図ったものであれば、特に効果的であり、このような生理活性成分としては、その種類が特に制限されるものではなく、例えば解熱鎮痛薬の有効成分、かぜ薬の有効成分、生薬及び漢方薬等を挙げることができ、具体的には、解熱鎮痛薬及びかぜ薬の有効成分として、例えばイブプロフェン、アセトアミノフェン、ラクチルフェネチジン、アスピリン、アスピリンナトリウム、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、プロムワレリル尿素、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェイン、無水カフェイン、ビタミンB₁及びその誘導体並びにそれらの塩類、ビタミンB₂及びその誘導体並びにそれらの塩類、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩類、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類、アミノ酢酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウム・アミノ酢酸塩、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、塩酸イソチベンジル、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェニヒドラミン、塩酸ジフェテロール、塩酸トリプロリジン、塩酸トリベレナミン、塩酸トレジリアミン、塩酸フェネタジン、塩酸メトジラジン、サリチル酸ジフェニヒドラミン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェニヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナバジシル酸メブヒドリン、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、マレイン酸カルビノキサミン、d 1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジフェテロール、塩酸アロクラミド、塩酸クロペラスチン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸チベピジン、ジブナートナトリウム、臭化水素酸デキストロメトルファン、デキストロメトルファン・フェノールフタリン塩、ヒベンズ酸チベピジン、フェンジソ酸クロペラスチン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸ノスカルピン、ノスカルピン、d 1-塩酸メチルエフェドリン、d 1-塩酸メチルエフェドリンサッカリン塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン等、生薬及び漢方薬として、例えば地竜、カンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、ボタンビ、カノコソウ、サンショウ、ショウキョウ、チンピ、マオウ、ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、石蒜、セネカ、

バイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュツ、カミツレ、ゲンチアナ、ゴオウ、獣胆、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンヒ、ビャクジュツ、チクセツニンジン、ニンジン、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、紫胡桂枝湯、小紫胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等を挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができるが、特に、イブプロフェン、アセトアミノフェン、エテンザミド、アリルイソプロピルアセチル尿素、プロムワレリル尿素、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェイン、無水カフェイン、ビタミンB₁、アミノ酢酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウム・アミノ酢酸塩、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、d 1-マレイン酸クロルフェニラミン、d 1-塩酸メチルエフェドリンから選ばれる1種又は2種以上の組み合わせにおいて効果が顕著である。これらの生理活性成分の配合量は、特に制限されるものではなく、製剤する錠剤の用途、上記油脂性基剤の配合量等によって適宜調整することができるが、通常は、錠剤用組成物全体に対して好ましくは0.1～40重量%、より好ましくは10～40重量%である。また、上記油脂性基剤との配合割合は、生理活性成分：油脂性基剤(重量比)＝0.1：9.9～9：1、好ましくは1：9～8：2、より好ましくは2：8～6：4とすると好適である。また、このように生理活性成分を油脂性基剤に組み合わせて配合する場合、上記生理活性成分及び油脂性基剤を乾式法或いは湿式法等の常法に従い予め造粒したものを使用すると好適であり、この場合、生理活性成分と油脂性基剤とをそれぞれ別々に造粒してもよいが、例えば上記生理活性成分の徐放化を目的とするのであれば、上記生理活性成分及び油脂性基剤を混合したものを造粒すると好適であり、特に、上記油脂性基剤を熔融し、これに上記生理活性成分を分散させた後、造粒したり、或いは上記生理活性成分を油脂性基剤で被覆したり、表面改質することによって、上記生理活性成分が油脂性基剤に内包されたものを使用するとより好適である。上記生理活性成分及び油脂性基剤を造粒する場合、生理活性成分と油脂性基剤とを別々に造粒したものであっても、これらを混合して造粒したものであっても、いずれも造粒物の平均粒子径は1～1000μm、特に100～700μmに形成したものを使用することが好ましい。平均粒子径が大きすぎると顆粒が白充填時にばらつく場合があり、小さすぎると顆粒の流動性が悪化し、白に投入し難くなる場合がある。

【0011】次に、本発明の錠剤用組成物は、上記油脂性基剤と共に、二酸化ケイ素類を配合するものである。ここで、二酸化ケイ素類としては、二酸化ケイ素及び二酸化ケイ素の含水物が使用され、本発明の場合、二酸化ケイ素の含水物（含水二酸化ケイ素）を使用することが望ましく、特に医薬品（内服薬）の賦形剤として許容されたものが望ましく、その含水率が40重量%以下のものが好ましい。このような含水二酸化ケイ素として、具体的には、例えばカープレックス（商品名、塩野義製薬（株）製）、アドソリダー（フロイント産業（株）製）を挙げることができる。この二酸化ケイ素の粒度は特に制限されるものではなく、同時に配合する上記油脂性基剤の種類などによって適宜選定することができるが、通常、その比表面積が $1 \sim 1000 \text{ m}^2/\text{g}$ 、好ましくは $100 \sim 500 \text{ m}^2/\text{g}$ 、より好ましくは $200 \sim 500 \text{ m}^2/\text{g}$ が好適である。比表面積が大きすぎると粒子が嵩高くなって、打錠するのに不適当となる場合があり、小さすぎると上記油脂性基剤への接触面積が小さくなるため、本発明の効果が十分に得られなくなる場合がある。上記比表面積を有する市販品としては、上記カープレックスの#80、#67、#1120、#100、#80-D、XR、22S、FPSシリーズ、CSシリーズ（品種）が挙げられ、これらの中でも特に#67、FPS-2、FPS-3、FPS-101が好適である。

【0012】上記二酸化ケイ素類の配合量は同時に配合する上記油脂性基剤の配合量により適宜調整されるが、通常、錠剤用組成物全体に対して0.01～89.9重量%、好ましくは5～50重量%、より好ましくは10～25重量%配合することが推奨される。配合量が少なすぎると杵付着防止効果が不十分であり、多すぎると製剤が大きくなるので服用性が問題となる場合がある。また、同様の理由により、上記油脂性基剤に対する配合割合は、通常、二酸化ケイ素類：油脂性基剤（重量比）＝ $10:100 \sim 500:100$ 、好ましくは $20:100 \sim 300:100$ 、より好ましくは $30:100 \sim 150:100$ 、特に好ましくは $40:100 \sim 60:100$ とすると好適である。

【0013】本発明の錠剤用組成物には、本発明の効果を妨げない限り、必要に応じセルロース及びその誘導体、デンプン及びその誘導体等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース（置換度53.4～77.5%）、メチルセルロース、ゼラチン、ビニルピロリドン、部分 α 化デンプン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム、グリセリン又はその誘導体等の滑沢剤、上記油脂性基剤以外の天然高分子化合物、合成高分子化合物、脂肪酸又はその誘導体、アルコール、多価アルコール又はこれらの誘導体、界面活性剤（特にノニオン）等の賦形剤、その他崩壊助剤、色素、矯味剤などを錠剤の目的や生理活性成分の種類に応じた常用量で配合することができる。

【0014】本発明の錠剤用組成物は、公知の打錠機を用い、通常の打錠条件で打錠することができ、直径5～11mm、厚さ（中央部）3～8mmの錠剤を得ることができるが、この場合0.1～3t程度の打錠圧で連続的に打錠しても杵にスティッキングが生じることが可及的に防止され、安定した打錠が行われる。錠剤は、円形錠、変形錠等、特に形状は限定されない。ここで、本発明の場合、上述したように上記油脂性基剤及び上記生理活性成分を造粒したものを打錠すると効果的であり、特に上記油脂性基剤及び上記生理活性成分を混合したものを造粒することが好ましく、この場合、上記油脂性基剤を予め熔融し、これに上記生理活性成分を分散させた後、造粒したものを打錠するとより効果的である。造粒方法としては、特に制限されず公知の方法を採用することができ、例えば攪拌造粒法、流動層造粒法、押出造粒法、ロール圧縮造粒法等が好適に採用される。

【0015】なお、打錠後は、必要に応じて糖衣錠としたり、フィルムコーティングを行うことができる。

【0016】

【発明の効果】本発明によれば、油脂性基剤を配合したものを錠剤化する場合において、杵付着を防止するために賦形剤を多量に使用する必要がないので、製剤が必要以上に大型化することなく打錠機の杵に油脂性基剤が付着することが可及的に防止され、長時間に亘って連続的に安定して打錠を行うことができるものであり、特に上記油脂性基剤に生理活性成分を内包させて徐放性錠剤などを製錠する場合、より有用である。

【0017】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

【0018】〔実施例1〕生理活性成分としてアセトアミノフェン、油脂性基剤としてステアリン酸モノグリセリド、含水二酸化ケイ素としてカープレックス#67

（商品名、比表面積； $429 \text{ m}^2/\text{g}$ 、塩野義製薬

（株）製）を用い、下記組成の錠剤用組成物からなる直径8mmの錠剤を下記方法で製造した。

組 成

アセトアミノフェン	500重量部
ステアリン酸モノグリセリド	500重量部
含水二酸化ケイ素	100重量部
結晶セルロース	200重量部

【0019】アセトアミノフェン1000gを予め熔融したステアリン酸モノグリセリド1000gに分散させた後、噴霧凝固造粒を行い、これを整粒して、平均粒子径 $100 \mu\text{m}$ の顆粒を得た。

【0020】次いで、得られた顆粒1000gに含水二酸化ケイ素100g及び結晶セルロース200gを加え、V型混合機（（株）特寿工作所製）にて15分間混合し、錠剤用組成物を得た。

【0021】得られた組成物を、単発式打錠機（KT2型：岡田精工（株）製）にて直径8mm、杵先半径15mmの杵を用い、打錠圧1.0tで打錠し、錠剤の製造を行った。その結果、約2時間の打錠においても杵への付着が見られず、スティッキングの傾向は認められなかった。

【0022】〔比較例1〕実施例1において、含水二酸化ケイ素100gの代わりに、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム100gを用いた以外は、実施例1と同様の方法で下記組成の組成物を得、製錠を行った。打錠開始後、約5分で打錠機の杵先端への付着が認められた。

組 成

アセトアミノフェン	500重量部
ステアリン酸モノグリセリド	500重量部
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	100重量部
結晶セルロース	200重量部

【0023】〔実施例2〕生理活性成分としてアセトアミノフェン、油脂性基剤として硬化ヒマシ油、含水二酸化ケイ素としてカープレックス#67（商品名、比表面積； $429\text{m}^2/\text{g}$ 、塩野義製薬（株）製）を用い、下記組成の錠剤用組成物からなる直径8mmの錠剤を下記方法で製造した。

組 成

アセトアミノフェン	500重量部
硬化ヒマシ油	500重量部
含水二酸化ケイ素	200重量部
結晶セルロース	100重量部

【0024】アセトアミノフェン1000gを予め溶解した硬化ヒマシ油1000gに分散させた後、噴霧凝固造粒を行い、これを整粒して、平均粒子径 $100\mu\text{m}$ の

【0025】次いで、得られた顆粒1000gに含水二酸化ケイ素200g及び結晶セルロース100gを加え、V型混合機（（株）特寿工作所製）にて15分間混合し、錠剤用組成物を得た。

【0026】得られた組成物を、ロータリー式打錠機（L-41型：（株）畑鉄工所製）にて直径8mm、杵先半径15mmの杵を用い、打錠圧1.2tで打錠し、錠剤の製造を行った。その結果、約2時間の打錠においても杵への付着が見られず、スティッキングの傾向は認められなかった。

【0027】〔比較例2〕実施例2において、含水二酸化ケイ素200gの代わりに、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム200gを用いた以外は、実施例2と同様の方法で下記組成の組成物を得、製錠を行った。打錠開始後、約5分で打錠機の杵先端への付着が認められた。

組 成

アセトアミノフェン	500重量部
硬化ヒマシ油	500重量部
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	200重量部

結晶セルロース

100重量部

【0028】〔実施例3〕生理活性成分としてエテンザミド、油脂性基剤として硬化ヒマシ油、含水二酸化ケイ素としてカープレックス#67（商品名、比表面積； $429\text{m}^2/\text{g}$ 、塩野義製薬（株）製）を用い、下記組成の錠剤用組成物からなる直径7mmの錠剤を下記方法で製造した。

組 成

エテンザミド	750重量部
硬化ヒマシ油	750重量部
含水二酸化ケイ素	150重量部
乳糖	100重量部
結晶セルロース	400重量部
カルメロース	50重量部

【0029】エテンザミド1000gを予め溶解した硬化ヒマシ油1000gに分散させた後、噴霧凝固造粒を行い、これを整粒して、平均粒子径 $100\mu\text{m}$ の顆粒を得た。

【0030】次いで、得られた顆粒1500gに含水二酸化ケイ素150g、乳糖100g、結晶セルロース400g及びカルメロース50gを加え、V型混合機（（株）特寿工作所製）にて15分間混合し、錠剤用組成物を得た。

【0031】得られた組成物を、ロータリー式打錠機（クリーンプレス12HUK型：菊水製作所製）にて直径7mm、杵先半径15mmの杵を用い、打錠圧0.8tで打錠し、錠剤の製造を行った。その結果、約2時間の打錠においても杵への付着が見られず、スティッキングの傾向は認められなかった。

【0032】〔比較例3〕実施例3において、含水二酸化ケイ素150gの代わりに、カルボキシメチルセルロース150gを用いた以外は、実施例3と同様の方法で下記組成の組成物を得、製錠を行った。打錠開始後、約10分で打錠機の杵先端への付着が認められた。

組 成

エテンザミド	750重量部
硬化ヒマシ油	750重量部
カルボキシメチルセルロース	150重量部
乳糖	100重量部
結晶セルロース	400重量部
カルメロース	50重量部

【0033】〔実施例4〕生理活性成分としてアセトアミノフェン及びエテンザミド、油脂性基剤としてカルナウバロウ及びステアリン酸モノグリセリド、含水二酸化ケイ素としてカープレックス#67（商品名、比表面積； $429\text{m}^2/\text{g}$ 、塩野義製薬（株）製）を用い、下記組成の錠剤用組成物からなる直径7mmの錠剤を下記方法で製造した。

組 成

アセトアミノフェン	150重量部
-----------	--------

エテンザミド	250重量部
カルナウバロウ（融点83.2℃）	150重量部
ステアリン酸モノグリセリド	250重量部
含水二酸化ケイ素	120重量部
マンニトール	50重量部
結晶セルロース	200重量部
カルメロース	30重量部

【0034】アセトアミノフェン300g及びエテンザミド500gを予め熔融したカルナウバロウ300g及びステアリン酸モノグリセリド500gの混合物に分散させた後、噴霧凝固造粒を行い、これを整粒して、平均粒子径100 μ mの顆粒を得た。

【0035】次いで、得られた顆粒800gに含水二酸化ケイ素120g、マンニトール50g、結晶セルロース200g及びカルメロース30gを加え、V型混合機（（株）特寿工作所製）にて15分間混合し、錠剤用組成物を得た。

【0036】得られた組成物を、単発式打錠機（KT2型：岡田精工（株）製）にて直径7mm、杵先半径15

mmの杵を用い、打錠圧0.8tで打錠し、錠剤の製造を行った。その結果、約2時間の打錠においても杵への付着が見られず、スティッキングの傾向は認められなかった。

【0037】〔比較例4〕実施例4において、含水二酸化ケイ素120gの代わりに、ケイ酸マグネシウム120gを用いた以外は、実施例4と同様の方法で下記組成の組成物を得、製錠を行った。打錠開始後、約10分で打錠機の杵先端への付着が認められた。

組 成

アセトアミノフェン	150重量部
エテンザミド	250重量部
カルナウバロウ（融点83.2℃）	150重量部
ステアリン酸モノグリセリド	250重量部
ケイ酸マグネシウム	120重量部
マンニトール	50重量部
結晶セルロース	200重量部
カルメロース	30重量部